

УДК 617.715: 617.7-007.681

Взаимоотношения структурно-функциональных параметров и уровня поперечной связанности коллагена склеры глаукомных глаз

Арутюнян Л.Л., к.м.н., врач-офтальмолог, заведующая диагностическим отделением.

ООО Глазной центр «Восток – Прозрение», 123557, Российская Федерация, Москва, Б. Тишинский пер., д. 38.

Авторы не получали финансирования при проведении исследования и написании статьи.

Конфликт интересов: отсутствует.

Резюме

ЦЕЛЬ. Сравнительное изучение связи уровня поперечной связанности коллагена склеры со структурно-функциональными параметрами пациентов с разными стадиями ПОУГ.

МЕТОДЫ. Проведено обследование 75 пациентов в возрасте от 50 лет до 91 года с различными стадиями первичной открытоугольной глаукомы (ПОУГ), которым планировалось провести антиглаукоматозную операцию — непроникающую глубокую склерэктомию.

Пациенты были разделены на три возрастных группы: 21 пациент в группе 50-59 лет, 22 пациента в группе 60-69 лет и 32 пациента в группе старше 70 лет. С I стадией ПОУГ было 19 глаз, со II стадией — 24 глаза, с III стадией — 32 глаза. До и после операции оценивались субъективные и объективные показатели структурно-функционального состояния органа зрения. Во время проведения непроникающей глубокой склерэктомии у всех пациентов были взяты образцы склеры. Для определения уровня поперечной связанности коллагена использован метод дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК), проанализированы ДСК-термограммы склеры, полученные с помощью калориметра «Phoenix DSC 204» («Netzsch», Германия).

РЕЗУЛЬТАТЫ. У пациентов с «жесткой» склерой, то есть с высокой температурой денатурации (T_m), выявляются более низкие значения интегрального показателя среднего отклонения уровня светочувствительности (MD) и суммарных показателей пороговой чувствительности. Кроме того, более выражены изменения величины

и степени локальных дефектов (sLV). Анализ связи между уровнем поперечной связанности коллагена склеры и морфометрическими параметрами диска зрительного нерва показал, что наибольшим коэффициентом корреляции характеризуется связь T_m с горизонтальным интегральным параметром, а также T_m с площадью нейроретинального пояса (НРП). В возрастной группе 50-59 лет получен достоверно более высокий положительный коэффициент корреляции T_m с функционально-структурным состоянием глаукомного глаза относительно всех обследованных пациентов. Корреляционная зависимость была получена между T_m и периметрическими индексами, T_m и объемом НРП ($r=0,85$, $p<0,015$ и $r=0,73$, $p<0,009$ соответственно). В возрастной группе 60-69 лет получен достоверно высокий коэффициент корреляции T_m с уровнем ВГД до и после операции ($r=0,55$, $p<0,05$; $r=0,58$, $p<0,05$) и значением корнеального гистерезиса ($r=-0,77$, $p<0,048$).

ВЫВОДЫ. Развитие глаукомного поражения в относительно молодом возрасте характеризуется более высокой, чем у лиц с глаукомой старших возрастных групп, корреляционной связью температуры денатурации (уровня сшивок) с функционально-структурным состоянием глаукомного глаза, в частности, с периметрическими индексами и объемом НРП.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: глаукома, коллаген склеры, периметрические индексы, корнеальный гистерезис, нейроретинальный пояс, дифференциальная сканирующая калориметрия.

Для контактов:

Арутюнян Лусине Левоновна, e-mail: luslev@yandex.ru

ENGLISH

The relationship between structural functional parameters and scleral collagen cross-linking level in glaucoma eyes

ARUTYUNYAN L.L., M.D., Ph.D.

Eye center "East Sight Recovery" LLC, 38 Bolshoi Tishinski pereulok, Moscow, Russian Federation, 123557.

Conflicts of Interest and Source of Funding: none declared.

Abstract

PURPOSE: To compare the level of scleral collagen cross-linking with structural functional parameters in patients with different stages of primary open-angle glaucoma (POAG).

METHODS: 75 patients aged 50-91 with different stages of POAG were examined. All patients, planned for antiglaucomatous surgery (nonpenetrating deep sclerectomy) were divided into three age groups: 21 patients aged 50-59, 22 patients aged 60-69 and 32 patients aged 70 or older. 19 eyes had stage I of glaucoma, 24 eyes had stage II, 32 eyes had stage III. Subjective and objective structural functional eye parameters were evaluated before and after operation. In all cases scleral samples were taken during the surgery. To estimate the collagen cross-linking level, we used differential scanning calorimetry (Phoenix DSC 204, "Netzsch", Germany) and analyzed scleral thermograms.

RESULTS: Patients with rigid sclera, i.e. with high temperature of denaturation (Tm) had lower values of the average integral index of photosensitivity level (MD) and total parameters of threshold sensitivity, but more expressed changes in value and degree of local defects (sLV). The highest correlation factor of Tm and morphometric

parameters of the optic disk were observed with horizontal integral parameter and the neuroretinal rim. In the 50-59 years group, a significantly higher positive index of correlation (Tm) with functional structural state of the glaucomatous eye was detected with regard to the whole set of patients. The correlation between Tm and perimetry index, between Tm and neuroretinal rim value ($r=0.85$, $p<0.015$ and $r=0.73$, $p<0.009$ respectively) was received. In the 60-69 group, a significantly higher positive index of correlation Tm with IOP level before and after operation ($r=0.55$, $p<0.05$; $r=0.58$, $p<0.05$) and corneal hysteresis ($r=-0.77$, $p<0.048$) was observed.

CONCLUSION: The development of glaucoma in relatively young age is characterized by higher correlation (in comparison with glaucoma in older patients) of denaturation temperature with functional structural state of glaucomatous eye, especially with the perimetry index and the neuroretinal rim value.

KEYWORDS: glaucoma, scleral collagen, perimetry index, corneal hysteresis, neuroretinal rim, differential scanning calorimetry.

Исследования последних лет, проведенные российскими офтальмологами и специалистами из университета Джонса Хопкинса (США), свидетельствуют о том, что важную роль в патогенезе глаукомы могут играть биомеханические факторы [1-5]. По мнению Н.А. Quigley (программное сообщение на конгрессе EGS 2012), терапия глаукомы должна включать целенаправленное изменение биомеханических свойств склеры, это может предотвратить развитие и прогрессирование заболевания.

В настоящее время показано, что индивидуальный биомеханический статус глаза зависит в первую очередь от механических свойств роговицы и склеры, а также диска зрительного нерва, от взаимодействия между этими структурами, степени их нагружения внутриглазным давлением (ВГД). Риск развития глаукомного процесса во многом обусловлен сочетанием этих факторов. Есть основания полагать, что корнеосклеральная капсула пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) является более жесткой и плотной, менее проницаемой [3]. Это связано с избыточным

накоплением экстрацеллюлярного матрикса (ЭЦМ), в первую очередь, с накоплением коллагена, дегградация которого затруднена из-за нарушенного метаболизма и из-за формирования избыточных поперечных связей в коллагеновых структурах. Длительная механическая деформация коллагеновых структур решетчатой пластинки склеры во многом обуславливает глаукомную экскавацию зрительного нерва [1]. Однако значительные деформации структур диска и нервных тканей менее существенно зависят от непосредственного действия ВГД на внутреннюю поверхность диска, чем от опосредованного воздействия офтальмотонуса на склеру [6, 7]. В связи с этим индивидуальные вариации механических свойств склеры могут быть факторами риска развития глаукомы, а нарушения этих свойств могут обуславливать тяжесть развивающегося патологического процесса. Распределение механических напряжений в роговице во многом определяется соотношением ее биомеханических параметров с соответствующими параметрами сопряженной с роговицей склеральной оболочки глаза [3].

В ходе как возрастных, так и патологических процессов коллагеновые структуры склеры могут изменяться за счет многих факторов, в том числе за счет локальных и глобальных нарушений конформаций тройной спирали коллагена, способа укладки в коллагеновые фибриллы и волокна и степени их сшивания. Это приводит к отклонению биомеханических характеристик от оптимальных и, как следствие, к нарушению функционирования соединительной ткани [8]. Самые последние исследования свидетельствуют о том, что прогрессирование ПОУГ приводит к формированию избыточных поперечных химических связей в коллагеновых структурах склеры, повышающих ее жесткость [9-12].

Для оценки состояния коллагена в соединительной ткани и уровня его поперечной связанности широко используется термический анализ, выполняемый с помощью дифференциальной сканирующей калориметрии (ДСК) [12-15]. Возрастание температуры денатурации, определяемой по значению температуры пика эндотермического процесса денатурации T_m и энтальпии ΔH_m , принято связывать с увеличением степени сшивания коллагенового волокна [12, 13].

Метод ДСК был использован нами ранее для определения уровня поперечной связанности коллагена склеры глаз с разными стадиями ПОУГ [9, 10]. Термомеханический анализ выявил существенное повышение этого уровня по мере прогрессирования глаукоматозного процесса [10, 12]. Очевидно, формирование избыточных поперечных химических связей в коллагеновых структурах склеры по мере развития ПОУГ повышает ее жесткость и может коррелировать со структурно-функциональным состоянием глаза. Однако такое исследование до сих пор не было.

В связи с этим целью данной работы явилось сравнительное изучение связи уровня поперечной связанности коллагена склеры с клинико-функциональными параметрами пациентов с разными стадиями ПОУГ.

Материал и методы

С этой целью были обследованы 75 пациентов в возрасте от 50 лет до 91 года с различными стадиями ПОУГ. Пациенты, которым планировалось проведение антиглаукоматозной операции — непроникающей глубокой склерэктомии, были разделены на три возрастных группы: возрастная группа 50-59 лет состояла из 21 пациента, группа 60-69 лет — из 22 пациентов, группа старше 70 лет — из 32 пациентов; в том числе с I стадией ПОУГ было 19 глаз, со II стадией — 24 глаза, с III стадией — 32 глаза. У всех пациентов во время проведения непроникающей глубокой склерэктомии были взяты образцы склеры для изучения уровня поперечной связанности коллагена склеры.

Всем пациентам до- и послеоперационно проводили комплексное обследование, включавшее визометрию, биомикроскопию, офтальмоскопию, тонометрию, тонографию, статическую компьютерную периметрию, ретинальную томографию. При помощи двунаправленного аппланационного тонометра определяли роговично-компенсированное давление (ВГД_{рк}), давление, приравненное к ВГД по Гольдману (ВГД_г), величину корнеального гистерезиса (КГ) и фактор резистентности роговицы (ORA, «Reichert», USA). Состояние полей зрения оценивали на автоматическом проекционном компьютерном периметре Octopus 900 («Haag-Streit», Швейцария). Использовали стандартную пороговую программу 30-2, рекомендуемую для диагностики и мониторинга глаукомы. Анализировали три основных показателя, отражающих данные периметрии: MD (mean deviation) — среднее отклонение дефекта в анализируемой группе от возрастной нормы; MS (mean sensitivity) — среднюю внутригрупповую светочувствительность, sLV (corrected loss variance) — скорректированную внутригрупповую вариабельность снижения светочувствительности (отражает выраженность очаговых изменений). Значение sLV приравнивается к значению среднеквадратичного отклонения PSD (pattern standart deviation). Анализировали локализацию дефектов поля зрения и характер снижения светочувствительности. Ретино-томографическое исследование проводили методом оптической когерентной томографии на приборе Stratus («Carl Zeiss», ФРГ). В работе проанализированы следующие ретино-томографические параметры: площадь нейроретинального пояса (НПП) (rim area, mm²), вертикальный размер НПП (rim area vertical thickness, mm²), вертикальное отношение площади диска зрительного нерва (ДЗН) к площади экскавации (vertical C/D ratio, mm²), средняя толщина слоя нервных волокон сетчатки (average RNFL thickness, mm). Для определения уровня поперечной связанности проанализированы термограммы склеры, полученные с помощью калориметра «Phoenix DSC 204» («Netzsch», Германия).

Полученные данные были обработаны статистически: определяли критерий Стьюдента, коэффициент корреляции по Спирмену и уровень достоверности различий между группами.

Результаты и обсуждение

Величины T_m , ΔH_m и форма кривых денатурации коллагена (ДСК-термограммы) образцов склеры существенно различаются у больных с начальной (I), развитой (II) и далекозашедшей (III) стадиями ПОУГ и зависят от возраста пациентов, как было показано в нашей предыдущей работе [16].

Мы получили достоверную положительную корреляционную зависимость между T_m коллагена склеры и стадией ПОУГ ($r=0,48$, $p<0,007$). Во всех

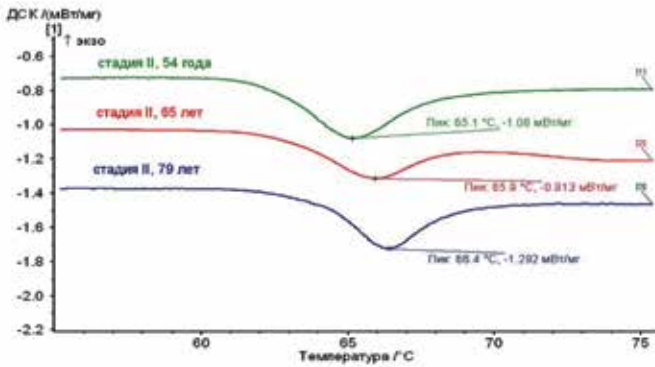


Рис. 1. ДСК-термограммы пациентов разных возрастных категорий с развитой стадией ПОУГ

возрастных группах T_m повышалась по мере развития глаукомного поражения, что совпало с выявленной нами ранее закономерностью [9, 12].

Проведенный корреляционный анализ показал наличие статистически значимых коэффициентов корреляции T_m и ΔH_m с возрастом пациентов ($r=0,44$, $p<0,009$; $r=0,44$, $p<0,009$ соответственно). Так, при анализе образцов склеры пациентов в возрастной категории от 50 до 59 лет с развитой стадией ПОУГ обнаружено, что для этой группы характерен эндотермический переход со средним температурным пиком $T_m=65,2\pm0,3^\circ\text{C}$ и $\Delta H_m=14,0\pm5,8$ Дж/г сухого остатка, в возрастной категории от 60 до 69 лет получены несколько другие данные, показывающие рост T_m по сравнению с предыдущим возрастным периодом. В этой возрастной категории для пациентов с развитой стадией ПОУГ температура денатурации составила $T_m=66,0\pm1,3^\circ\text{C}$ и энтальпия $\Delta H_m=12,2\pm3,4$ Дж/г сухого остатка. У пациентов в возрастной категории от 70 лет и старше сохраняется тенденция дальнейшего роста этих показателей: при развитой стадии глаукомы выявлен эндотермический переход со средним температурным пиком $T_m=66,4\pm0,8^\circ\text{C}$

и $\Delta H_m=11,9\pm2,9$ Дж/г сухого остатка. На рис. 1 представлены ДСК-термограммы пациентов с развитой стадией ПОУГ в разных возрастных группах.

Положительные значения параметров корреляции свидетельствуют о росте поперечной связанности, а значит, и жесткости склеры с возрастом, что соответствует литературным данным о патологическом изменении матрикса соединительной ткани при старении [8].

Результаты проведенного корреляционного анализа связи T_m и ΔH_m со структурно-функциональными параметрами обследованных глаукомных пациентов представлены в табл. 1.

Обращают на себя внимание корреляционные взаимоотношения T_m и функциональных параметров. Как показывают полученные данные, у пациентов с «жесткой» склерой наблюдаются более низкие значения интегрального показателя среднего отклонения уровня светочувствительности MD и суммарных показателей пороговой чувствительности и более выраженные изменения величины и степени локальных дефектов sLV (см. табл. 1).

Интересно, что из морфометрических параметров ДЗН наибольший коэффициент корреляции T_m был получен с вертикальным интегральным параметром НРП и с площадью НРП в целом (см. табл. 1). Отрицательный характер корреляции можно расценить как следствие зависимости истончения НРП в темпоральном секторе у пациентов с ПОУГ от структурно-механических свойств корнеосклеральной оболочки глаза.

Корреляционный анализ показал также наличие достоверной отрицательной корреляции между T_m и длиной переднезадней оси глаза (рис. 2), что свидетельствует об уменьшении количества швов вследствие миопии. Этот результат подтверждает представление о том, что биомеханические изменения в корнеосклеральной оболочке при глаукоме

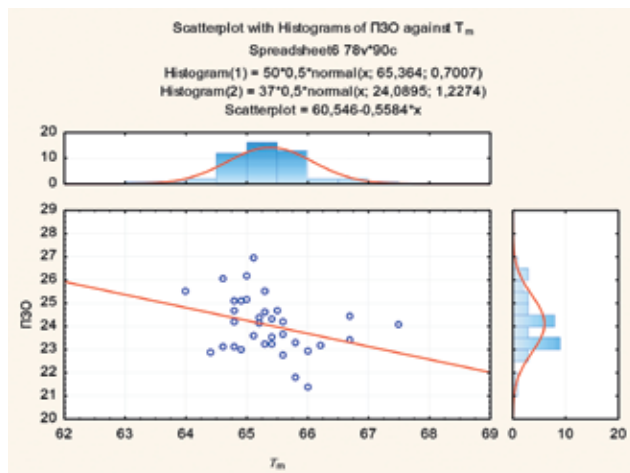


Рис. 2. Зависимость T_m от длины ПЗО у пациентов с ПОУГ

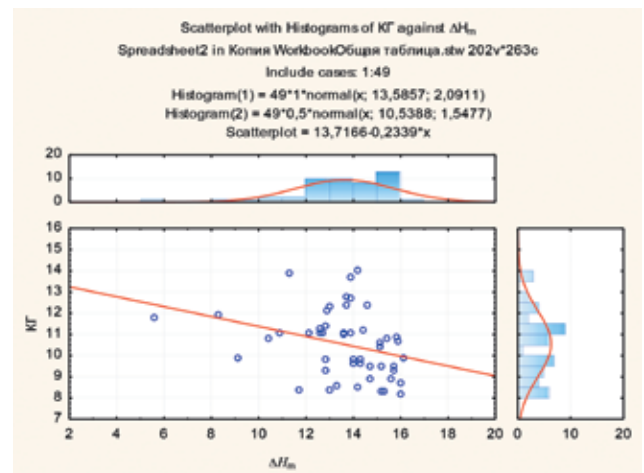


Рис. 3. Зависимость между КГ и ΔH_m у пациентов с ПОУГ

Корреляционный анализ связи T_m и ΔH_m образцов склеры с биомеханическими и структурно-функциональными параметрами пациентов с ПОУГ

Параметры корреляционного анализа	R, коэффициент корреляции Spearman	*p<, статистическая значимость
T_m		
T_m & возраст	-0,44	0,01
T_m & ПЗО	-0,51	0,04
T_m & ВГД до операции	0,13	0,43
T_m & ВГД после операции	0,42	0,01
T_m & КГ	-0,01	0,97
T_m & ФРР	-0,03	0,86
T_m & ЦТП	0,05	0,81
T_m & MS	-0,54	0,01
T_m & MD	0,54	0,03
T_m & sLV	0,15	0,69
T_m & Rim Area	0,52	0,04
T_m & Rim Area (vertical thickness)	0,55	0,05
T_m & vertical C/D ratio	0,49	0,07
T_m & average RNFL thickness	0,03	0,92
ΔH_m		
ΔH_m & возраст	-0,43	0,01
ΔH_m & ПЗО	-0,01	0,98
ΔH_m & ВГД до операции	0,05	0,75
ΔH_m & ВГД после операции	0,08	0,61
ΔH_m & КГ	-0,41	0,05
ΔH_m & ФРР	-0,55	0,01
ΔH_m & ЦТП	-0,15	0,46
ΔH_m & MS	0,02	0,97
ΔH_m & MD	0,03	0,93
ΔH_m & sLV	0,15	0,69
ΔH_m & Rim Area	0,43	0,09
ΔH_m & Rim Area (vertical thickness)	0,41	0,02
ΔH_m & vertical C/D ratio	-0,47	0,01
ΔH_m & average RNFL thickness	-0,41	0,81

Примечание: * — $p < 0,05$, корреляционная связь достоверна.

и миопии характеризуются разнонаправленной закономерностью [17, 18]. Однако при развитии сочетанной патологии проявляются биомеханические изменения, характерные для глаукомы.

Как показывают полученные данные, статистически значимые отрицательные корреляции существуют между КГ и ФРР, характеризующими вязкоэластические свойства роговицы, и энталпией

ΔH_m , то есть у пациентов с высокими тепловыми эффектами отмечаются более выраженные изменения вязкоэластических свойств роговицы. На рис. 3 представлена гистограмма корреляционной зависимости КГ и ΔH_m .

Нами не выявлено корреляции ΔH_m с функциональными показателями. Среди морфометрических параметров ДЗН наибольшие коэффициенты

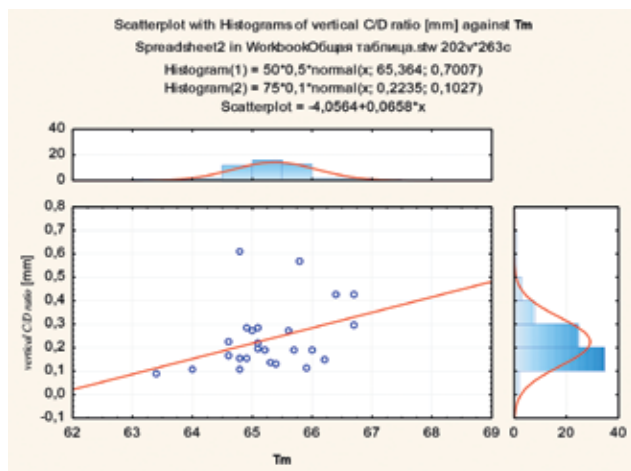


Рис. 4. Связь T_m и вертикального отношения площади ДЗН к площади экскавации у пациентов с ПОУГ в возрастной категории 50-59 лет

корреляции ΔH_m были получены с вертикальными размерами НРП и интегральным показателем площади экскавации ДЗН. Отрицательный характер корреляции показывает, что при низких значениях энтакпии наблюдаются меньшие по размерам линейные и объемные отношения экскавации.

Корреляционные связи температуры денатурации T_m и энтакпии ΔH_m с другими клиническими параметрами были слабыми или статистически недостоверными. Это явилось предпосылкой для разделения пациентов первоначально на группы в зависимости от их возраста, а затем на подгруппы в зависимости от стадии заболевания.

Для пациентов в возрастной категории от 50 до 59 лет получен достоверно более высокий положительный коэффициент корреляции T_m с функционально-структурным состоянием глаукомного глаза относительно всей группы. Значимая корреляционная зависимость была получена между T_m и периметрическими индексами, T_m и вертикальным отношением площади ДЗН к площади экскавации ($r=0,55$, $p<0,015$; $r=0,63$, $p<0,009$ соответственно), которая представлена на рис. 4.

Можно заключить, что у пациентов с относительно ранней манифестацией глаукомы значимость структурно-механических свойств склеральной ткани в прогрессировании глаукоматозного процесса очень велика. Это свидетельствует о целесообразности назначения относительно молодым пациентам с ПОУГ препаратов с протеолитической активностью, то есть препаратов, способных уменьшить количество сшивок в склеральном коллагене и сделать склеру менее жесткой.

Для проверки этого предположения нами было проведено исследование зависимости температуры денатурации коллагена склеры от получаемой пациентом гипотензивной медикаментозной терапии. У пациентов, получавших до антиглауко-

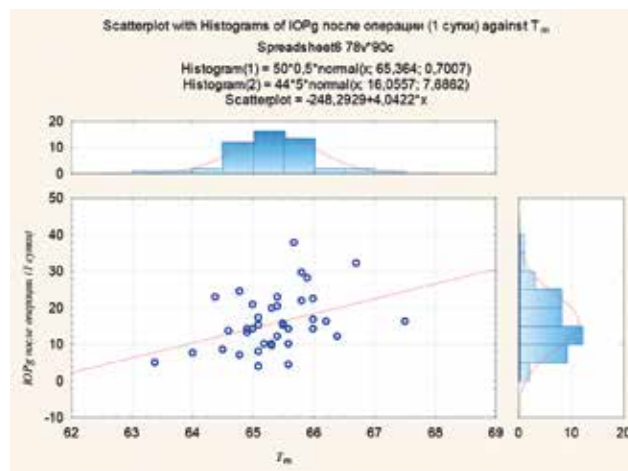


Рис. 5. Зависимость ВГД от T_m у пациентов с ПОУГ в 1-е сутки после операции

матозной хирургии гипотензивную терапию аналогами простагландинов, мы выявили более низкие значения T_m . Это согласуется с результатами многочисленных экспериментальных исследований, в которых измерялась транссклеральная проницаемость и скорость диффузии различных соединений, от низкомолекулярных до высокомолекулярных, продемонстрировавших значительное увеличение проницаемости склеры в короткие сроки под действием простагландинов [19].

Показано, что воздействие простагландинов и их синтетических аналогов на структуры глаза как в живых организмах, так и в культуре органов или клеток мягко стимулирует выработку собственных металлопротеиназ [20]. Группа исследователей подвергла культуру клеток цилиарного тела глаза человека действию аналогов простагландинов, а через несколько дней после обработки отмечалось более чем двукратное возрастание уровня металлопротеиназ MMP-1, 2, 3, 9 в жидкой среде, в которой росла эта культура [21]. Другие эксперименты, также проведенные на клетках цилиарной мышцы человека, показывают, что их длительная обработка аналогами простагландинов повышает активность про-MMP-1 на 254%, про-MMP-3 на 128% [22]. Группа исследователей закапывала аналоги простагландинов в глаза обезьянам дважды в день и определяла содержание коллагена I, III, IV типа в переднем сегменте глаз. Цилиарное тело и смежная с ним склера демонстрировали падение иммунореактивности коллагена I и III на 40-45% [23].

Последовательность клеточных реакций на действие аналогов простагландинов включает начальную трансдукцию поверхностными рецепторами, индукцию транскрипции MMPs кодирующих генов, трансляцию и секретирование про-MMPs и далее активацию MMPs с помощью протеолитической трюнкации, аналогичной превращению

«проколлагена». Это означает, что действие простагландинов увеличивает отток влаги главным образом по увеосклеральному пути, поскольку общее содержание металлопротеиназ и изменение их содержания под действием простагландинов выше в цилиарном теле и в склере, нежели в трабекулярной сети [19].

Для подтверждения выше сказанного мы детализировали зависимость термомеханических свойств склеры пациентов с ПОУГ от получаемой медикаментозной терапии. Независимо от уровня ВГД до операции, у пациентов, получавших до антиглаукоматозной хирургии терапию аналогами простагландинов (латанопростом 0,005%, травапростом 0,004% или биматопростом), средние значения температуры денатурации составили $T_m = 64,9 \pm 0,12^\circ\text{C}$, в то время как у пациентов, находившихся на гипотензивном лечении бета-блокаторами и/или ингибиторами карбоангидразы, средние значения температуры денатурации были несколько выше и составили $T_m = 65,4 \pm 0,09^\circ\text{C}$.

Полученные результаты показывают, что у пациентов с гипотензивной терапией аналогами простагландинов относительно более низкие значения T_m склеры, что соответствует менее выраженному уровню поперечной связанности коллагеновых структур склеры. Таким образом, выраженная гипотензивная эффективность консервативной терапии ПОУГ аналогами простагландинов в какой-то степени обусловлена деградацией ими экстрацеллюлярного матрикса, что приводит к повышению проницаемости склеры и улучшению оттока внутриглазной жидкости.

При анализе образцов склеры пациентов в возрастной категории от 60 до 69 лет получен достоверно высокий коэффициент корреляции T_m с уровнем ВГД до и после операции ($r = 0,55$, $p < 0,05$; $r = 0,58$, $p < 0,05$) (рис. 5). Возможно, патологические изменения биомеханических и биохимических свойств корнеосклеральной оболочки глаза глаукомного происхождения, усугубленные возрастным фактором, становятся более зависимыми от уровня ВГД. Это подтверждается значимым корреляционным взаимоотношением T_m и корнеального гистерезиса ($R = -0,77$, $p < 0,048$).

Корреляционный анализ данных, полученных у пациентов в возрастной категории от 70 лет и старше, показал появление положительных коэффициентов корреляции между термомеханическими показателями и морфометрическими параметрами ДЗН не только по определенным секторам, но и по всей площади диска. Статистически значимая корреляционная зависимость была получена между T_m , ΔH_m и отношением площади экскавации к площади ДЗН ($r = 0,43$, $p < 0,05$; $r = 0,51$, $p < 0,04$ соответственно). Как видно, в этой возрастной группе получены относительно более низкие коэффициенты корреляции, чем в группах пациентов с ПОУГ

более молодого возраста. Однако более равномерный характер зависимости T_m со всеми исследуемыми функционально-структурными параметрами и значения T_m при разных стадиях ПОУГ показывают наличие у пациентов этой группы более выраженных возрастных диффузных изменений, которые усугубляются глаукоматозным процессом.

Заключение

Развитие глаукомного поражения в относительно молодом возрасте характеризуется более высокой, чем у лиц с глаукомой старших возрастных групп, корреляционной связью температуры денатурации (уровня сшивок) с функционально-структурным состоянием глаукомного глаза, в частности, с периметрическими индексами и объемом НРП. Можно заключить, что у пациентов с ранней манифестацией глаукомы значимость структурно-механических свойств склеральной ткани в прогрессировании глаукоматозного процесса очень велика. Это свидетельствует о важности назначения относительно молодым пациентам с ПОУГ препаратов с протеолитической активностью, то есть препаратов, способных уменьшить количество сшивок и сделать склеру менее жесткой. При развитии глаукомы в более старшем возрасте глаукомные нарушения, по-видимому, накладываются на уже имеющиеся возрастные изменения и происходят на другом метаболическом фоне, при этом дополнительный рост поперечного сшивания коллагена склеры оказывает влияние на уровень ВГД.

В целом необходимо подчеркнуть, что темп или угол прогрессирования глаукоматозного процесса — это индивидуальный показатель, который зависит от взаимодействия естественных возрастных процессов старения со специфическими нарушениями состояния соединительнотканых структур корнеосклеральной оболочки глаза глаукомного генеза.

Литература / References

1. Волков В.В. Трехкомпонентная классификация открытоугольной глаукомы (на основе представлений о ее патогенезе). *Глаукома* 2004; 1:57-68. [Volkov V.V. Triple classification of primary open angle glaucoma (based on pathogenesis). *Glaucoma* 2004; 1:57-68. (In Russ.)].
2. Иомдина Е.Н., Игнатьева Н.Ю., Арутюнян Л.Л. и др. Изучение коллагеновых и эластических структур склеры глаз при глаукоме с помощью нелинейно-оптической (мультифотонной) микроскопии и гистологии (предварительное сообщение). *Российский офтальмологический журнал* 2015; 8(1):50-56. [Iomdina E.N., Ignatieva N.Y., Arutyunyan L.L. et al. A study of collagen and elastin structures of the sclera in glaucoma using nonlinear optical (multiphoton) microscopy and histology. A preliminary report. *Russian Ophthalmological Journal* 2015; 8(1):50-56. (In Russ.)].
3. Иомдина Е.Н., Бауэр С.М., Котляр К.Е. Биомеханика глаза: теоретические аспекты и клинические приложения. Москва: Реальное время, 2015. 208 с. [Iomdina E.N., Bauer S.M., Kotliar K.E. *Biomechanika glaza: teoreticheskie aspekty i klinicheskie prilozheniya*.

- [Eye Biomechanics: Theoretical Aspects and Clinical Applications]. Moscow: Real Time, 2015. 208 p. (In Russ.).]
4. Jones H.J., Girard M.J., White N. et al. Quantitative analysis of three-dimensional fibrillar collagen microstructure within the normal, aged and glaucomatous human optic nerve head. *J R Soc Interface* 2015; 12(106). doi: 10.1098/rsif.2015.0066.
 5. Pijanka J.K., Kimball E.C., Quigley H.A. et al. Changes in scleral collagen organization in murine chronic experimental glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014; 55(10):6554-6564. doi: 10.1167/iov.14-15047.
 6. Burgoyne C.F., Downs J.C., Bellezza A.J. et al. The optic nerve head as a biomechanical structure: A new paradigm for understanding the role of IOP-related stress and strain in the pathophysiology of glaucomatous optic nerve head damage. *Prog Retin Eye Res* 2005; 24:39-73.
 7. Sigal I.A., Flanagan J.G., Ethier C.R. Factors influencing optic nerve head biomechanics. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; 46(11): 4189-4199.
 8. Fratzl P. Collagen. Structure and Mechanics. Potsdam: Springer, 2008. 506 p.
 9. Арутюнян Л.Л., Еричев В. П., Филипова О. М., Акопян А. И. Вязко-эластические свойства роговицы при первичной открытоугольной глаукоме. *Глаукома* 2007; 2:14-18. [Arutunyan L.L., Eriчев V.P., Filippova O.M., Akopyan A.I. Viscoelastic properties of the cornea in primary open-angle glaucoma. *Glaucoma* 2007; 1:14-18. (In Russ.).]
 10. Данилов Н.А., Игнатьева Н.Ю., Иомдина Е.Н., Арутюнян Л.Л. Исследование склеры глаукомных глаз с помощью физико-химического анализа. *Биофизика* 2011; 56(3):520-526. [Danilov N.A., Ignatieva N.Yu., Iomdina E.N., Arutunyan L.L. Sclera in glaucomatous eye: physico-chemical analysis. *Biophysics* 2011; 56(3):520-526. (In Russ.).]
 11. Иомдина Е.Н., Арутюнян Л.Л., Игнатьева Н.Ю. и др. Структурно-биомеханические особенности склеры у больных с разными стадиями ПОУГ. В кн.: Российский общенациональный офтальмол. форум. М.; 2008: 540-544. [Iomdina E.N., Arutunyan L.L., Ignatieva N.Yu. et al. Structural and biomechanical features of the sclera in patients with various stages of primary open-angle glaucoma. In: Proc. of All-Russian ophthalmological forum. Moscow; 2008:540-544. (In Russ.).]
 12. Иомдина Е.Н., Игнатьева Н.Ю., Данилов Н.А., Арутюнян Л.Л., Киселева О.А., Назаренко Л.А. Биохимические и структурно-биомеханические особенности матрикса склеры человека при первичной открытоугольной глаукоме. *Вестник офтальмологии* 2011; 6:10-14. [Iomdina E.N., Ignatieva N.U., Danilov N.A., Arutunyan L.L., Kiseleva O.A., Nazarenko L.A. Biochemical, structural and biomechanical features of human scleral matrix in primary open-angle glaucoma. *Vestn Oftalmol* 2011; 6:10-14. (In Russ.).]
 13. Domán I., Tóth Gy., Illés T., Lőrinczy D. Differential scanning calorimetric examination of the human intervertebral disc. A preliminary study. *Thermochimica Acta* 2001; 376:117-122.
 14. Flandin F., Buffevant C., Herbage D. A differential scanning calorimetry analysis of the age-related changes in the thermal stability of rat skin collagen. *Biochim Biophys Acta* 1984; 791:205-211.
 15. Le Lous M., Flandin F., Herbage D., Allain J.C. Influence of collagen denaturation on the chemorheological properties of skin, assessed by differential scanning calorimetry and hydrothermal isometric tension measurement. *Biochim Biophys Acta* 1982; 717(2):295-300.
 16. Иомдина Е.Н., Арутюнян Л.Л., Игнатьева Н.Ю. Изучение уровня поперечной связанности коллагена склеры глаукомных глаз в возрастном аспекте. В кн.: Российский общенациональный офтальмол. форум. Москва; 2015. [Iomdina E.N., Arutunyan L.L., Ignatieva N.Yu. Age-related study of the sclera collagen cross-linking in glaucoma. In: Proc. of All-Russian ophthalmological forum. Moscow; 2015. (In Russ.).]
 17. Акопян А.И., Еричев В.П., Иомдина Е.Н. Ценность биомеханических параметров глаза в трактовке развития глаукомы, миопии и сочетанной патологии. *Глаукома* 2008; 1:9-15. [Akopyan A.I., Eriчев V.P., Iomdina E.N. Importance of fibrous capsule's biomechanical properties in interpretation of development of the glaucoma, myopia and their combination pathology. *Glaucoma* 2008; 1:9-15. (In Russ.).]
 18. Иомдина Е.Н., Игнатьева Н.Ю., Данилов Н.А. и др. Биомеханика корнеосклеральной оболочки глаза при миопии и глаукоме: сходство и различия. В кн.: Биомеханика глаза. Сб. трудов конференции. Москва; 2009:110-114. [Iomdina E.N., Ignatieva N.Yu., Danilov N.A. et al. Biomechanics of corneoscleral eye tunic in myopia and glaucoma: similarities and differences. In: Proc of the conference „Ocular Biomechanics 2009“. Moscow; 2009: 110-114. (In Russ.).]
 19. La Rosa F.A., Lee D.A. Collagen degradation in glaucoma: will it gain a therapeutic value? *Curr Opin Ophthalmol* 2000; 11:90-93.
 20. Kim J.-W., Lindsey J.D., Wang N., Weinreb R.N. Increased human scleral permeability with prostaglandin exposure. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001; 42(7):1514-1521.
 21. Weinreb R.N., Kashiwagi K., Kashiwagi F. et al. Prostaglandins increase matrix metalloproteinase release from human ciliary smooth muscle cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997; 38:2772-2780.
 22. Lindsey J.D., Kashiwagi K., Boyle D. et al. Prostaglandins increase proMMP-1 and proMMP-3 secretion by human ciliary smooth muscle cells. *Curr Eye Res* 1996; 15:869-875.
 23. Sagara T., Gaton D. D., Lindsey J. D. et al. Topical prostaglandin F2alpha treatment reduces collagen types I, III, and IV in the monkey uveoscleral outflow pathway. *Arch Ophthalmol* 1999; 117:794-801.

Поступила 20.07.2015